

## Indications des facteurs de croissance hématopoïétiques en cancérologie: particularités du sujet âgé

Frédéric Selle  
Hôpital TENON

15/04/2011

ASSISTANCE  
PUBLIQUE  HÔPITAUX  
DE PARIS




## Anémie en onco-hématologie

- ◆ L'anémie est définie par l'OMS par un taux d'hémoglobine < 12 g/dl
- ◆ L'anémie engendre un état de fatigue avec un retentissement sur le psychisme et la qualité de vie et pourrait également influencer le pronostic
- ◆ Sa fréquence varie en fonction de la pathologie , de son traitement et de la phase de traitement

### Cotation de la sévérité de l'anémie selon l'échelle de l'OMS

Grade OMS	Grade 4	Grade 3	Grade 2	Grade 1
Valeur de l'Hb (g/dl)	< 6,5	6,5 - 7,9	8 - 9,4	9,5 - 10,9

### Anémie en Onco-hématologie Symptômes

- ◆ Fatigue
  - ◆ Essoufflement
  - ◆ Douleurs thoraciques
  - ◆ Dépression
  - ◆ Perte d'appétit
  - ◆ Diminution de la libido
  - ◆ Céphalées
  - ◆ Vertiges
- 
- ◆ ↓ Aggravation de la sensation de mal-être
  - ◆ ↓ Altération des activités de la vie quotidienne

## Anémie en Oncohématologie Mécanismes (1)

- ◆ Diminution de l'érythropoïèse
  - Infiltration tumorale au niveau de la moelle osseuse (apoptose des progéniteurs érythroïdes)
  - Syndrome inflammatoire chronique
    - ◆ rôle des cytokines pro-inflammatoires (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, TGF  $\beta$ 1)
    - ◆ déficit relatif en érythropoïétine (75 % des patients)<sup>1</sup>
    - ◆ inhibition de l'absorption du fer et de la mise à disposition du fer des réserves
  - Traitement par chimiothérapie et radiothérapie
  - Insuffisance rénale (sels de platine)
  - Dénutrition (fer, folates, vit B12, protéines)

*(1) Gazzolla M. Recombinant human erythropoietin in the anemia associated with multiple myeloma or non Hodgkin's lymphoma: dose finding and identification of predictors of response. Blood 1995;86(12):4446-53.*

## Anémie en Oncohématologie Mécanismes (2)

- ◆ Diminution de la durée de vie des hématies
  - ◆ Anémies hémolytiques
  - ◆ Hémorragies
  - ◆ Hémophagocytose
- ◆ Hémodilution
  - ◆ Splénomégalie importante
  - ◆ Hypergammaglobulinémie (myélome, Waldenström)

## Anémie en Oncohématologie Facteurs de risque

Type de cancer <sup>(1)</sup>

Type de chimiothérapie <sup>(2)</sup> :

- ◆ 5-FU/leucovorin ⇒ 2 à 5% d'anémie de grades 3 ou 4
- ◆ cisplatine/étoposide ⇒ 16 à 55% d'anémie de grades 3 ou 4

Rythme et intensité des protocoles de chimiothérapie <sup>(3)</sup>

54% de patients anémiés à partir du 3<sup>ème</sup> cycle de CT sans sels de platine (analyse rétrospective chez 1064 patients)

Utilisation de plus en plus fréquente de traitements combinés

(1) Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1616-34.

(2) Demetri GD. Anaemia and its functional consequences in cancer patients: current challenges in management and prospects for improving therapy. *Br J Cancer* 2001;84 (suppl 1):31-7.

(3) Coiffier B. Retrospective analysis of hematological parameters and transfusion requirements in non-platinum chemotherapy-treated patients. *Prec Am Soc Clin Oncol* 1998;17:90a (abstract 346).

## Enquête ECAS *European Cancer Anemia Survey*

- ◆ Caractéristiques de la population
  - ◆ N = 15367 patients atteints de tumeurs solides ou d'hémopathies malignes
  - ◆ 748 centres, 24 pays européens
  - ◆ Suivi de 6 mois
- ◆ Buts : évaluer la prévalence de l'anémie, les facteurs de risque et l'impact sur le score OMS (PS)

(1) Ludwig H et al. Prevalence and management of anemia in patients (pts) with hematologic malignancies (HMs) and solid tumors (STs): results from the European Cancer Anaemia Survey (ECAS). *Eur J Cancer* 2004;40:2293-306.

## Enquête ECAS *European Cancer Anemia Survey*

Caractéristiques de la population :

- Age médian : 59 ans (18-96)
- Cancer du sein : 22%
- A l'inclusion : 53% des pts sont non traités
- Prévalence globale de l'anémie = 39%

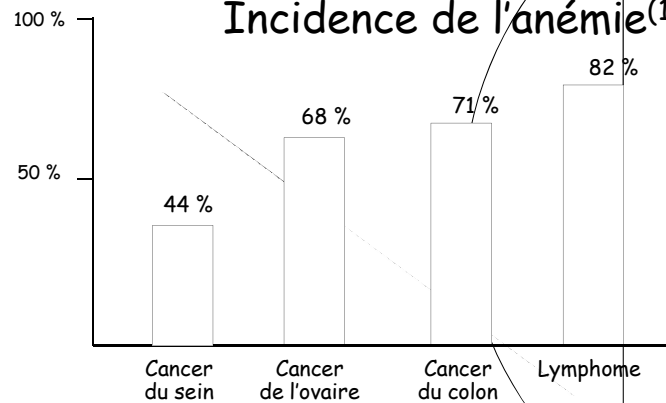
67 % des patients atteints d'une tumeur solide sont anémiques à un moment de leur maladie (< 12 g/dl)

39 % des patients atteints d'une tumeur solide sont anémiques à un moment de leur maladie présentent une Hb < 10 g/dl

(1) Ludwig H *et al.* Prevalence and management of anemia in patients with hematologic malignancies and solid tumors : results from the European Cancer Anemia Survey (ECAS). *Eur J Cancer* 2004;40:2293-306

% patients anémiques

### Anémie en Oncohématologie Incidence de l'anémie<sup>(1)</sup>



(1) Tas F *et al.* Anemia in oncology practice. *Ann J Oncol* 2002; 25 (4) : 371-379.

## Anémie en Oncohématologie Prise en charge

- ◆ Peu de données disponibles sur la prise en charge actuelle
- ◆ Selon l'enquête ECAS :
  - ◆ Seuls 49 % des patients anémiés sont pris en charge pour leur anémie
  - ◆ Le traitement de l'anémie est initié lorsque le taux d'hémoglobine est bas (8,8 g/dl)

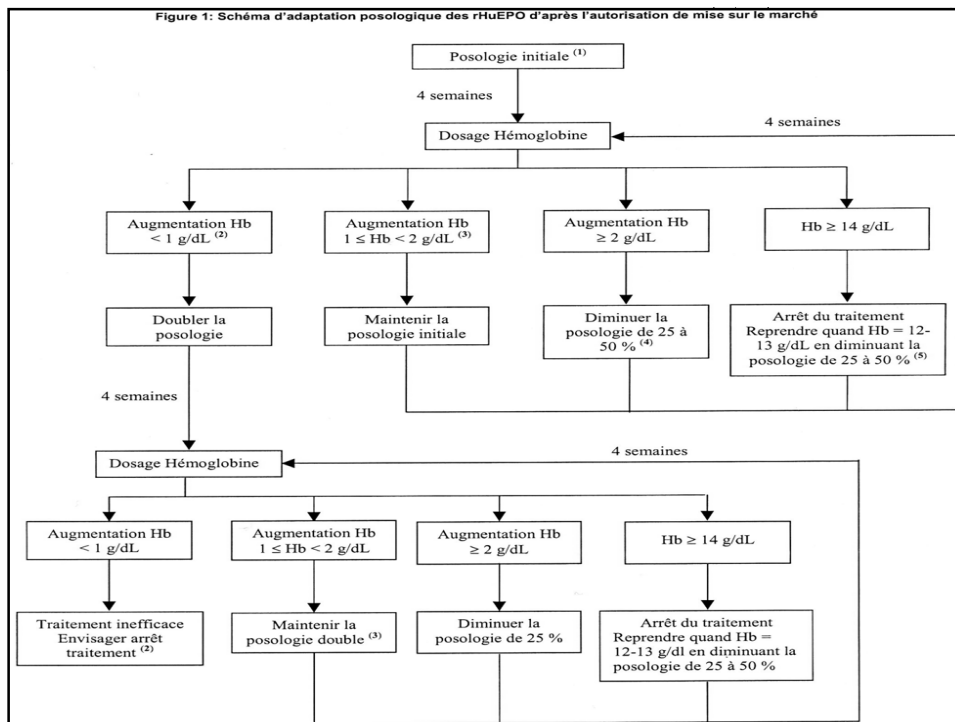
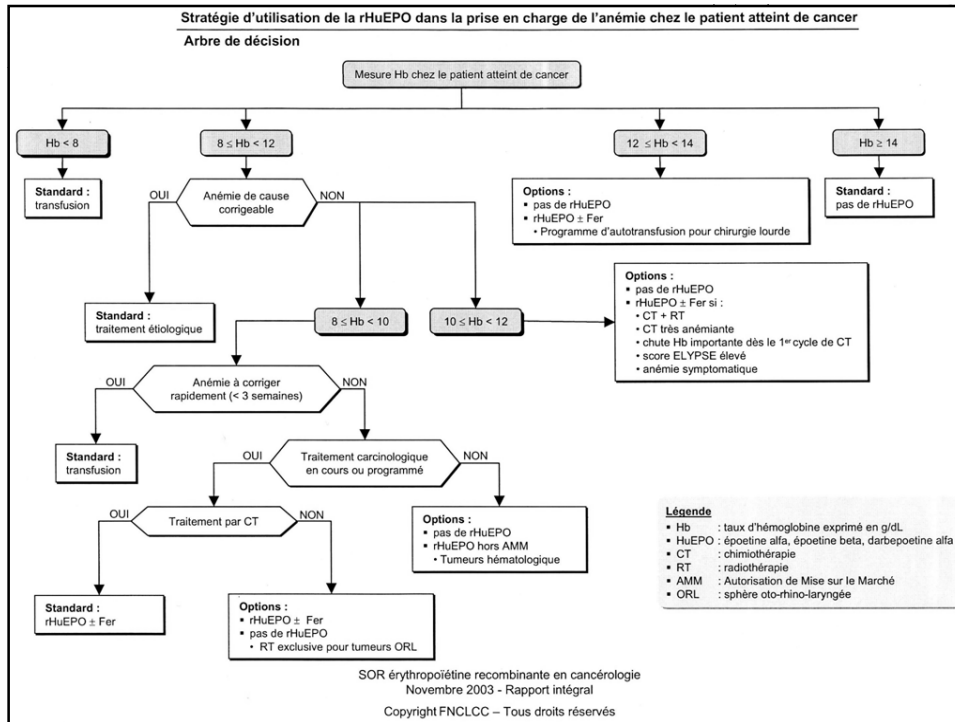


La prise en charge de l'anémie reste insuffisante mais s'améliore très significativement

(1) Ludwig H *et al.* Prevalence and management of anemia in patients with hematologic malignancies and solid tumors : results from the European Cancer Anemia Survey (ECAS). Eur J Cancer 2004;40:2293-306

## Anémie en Oncohématologie Les traitements disponibles :

- ◆ La transfusion de culots érythrocytaires
- ◆ Les Agents Stimulants l'Erythropoïèse :
  - ◆ r-HuEPO :
    - ◆ Epoétine alfa (Eprex®)
    - ◆ Epoetin beta (Neorecormon®)
  - ◆ Darbepoetin alfa (Aranesp®)



## Facteurs prédictifs de réponse à l'EPO

- ◆ Type de pathologie (meilleure réponse dans les myélomes et lymphomes)
- ◆ Taux d'érythropoïétine
- ◆ Effet négatif des complications d'infections, d'hémolyse et de saignements
- ◆ Chiffre de plaquettes  $> 150\ 000 /\text{mm}^3$
- ◆ Correction d'une carence martiale

## Place de la rHuEPO pour les patients atteints de myélodysplasie

- ◆ 90 % des patients sont anémiques au diagnostique
- ◆ Facteurs prédictifs de réponse à l'EPO: besoins transfusionnels bas, taux d'EPO endogène bas  $< 200\ \text{mU}/\text{ml}$ , caryotype normal et augmentation du taux de transferrine  $> 50\%$  en 4 semaine de traitement par Epo
- ◆ seuil retenu par les experts : 500
- ◆ Probable intérêt d'associer du G-CSF



## Place de la rHuEPO en traitement pré-opératoire

- ◆ Pas de standard
- ◆ dans le cadre d'un programme autologue de transfusion en vue d'une chirurgie carcinologique lourde
- ◆ d'autant plus recommandée que la chirurgie sera suivie d'une chimiothérapie

## Place de la rHuEPO lors de la radiothérapie

- ◆ L'anémie est un facteur pronostique majeur en radiothérapie
- ◆ Pour les tumeurs ORL traitées par radiothérapie seule à visée curative : la transfusion est conseillée quand taux d'Hb < 10 g/dl

## Conclusion

- ◆ Impact de l'anémie majeur particulièrement chez les personnes âgées (fréquence et conséquence)
- ◆ Nécessité de la prendre en charge précocement
- ◆ Bilan étiologique (carence martiale etc..)
- ◆ EPO particulièrement indiquée

## Facteurs de croissance de la lignée granulocytaire actuellement disponibles

Molgramostine (GM-CSF) Leucomax ®

Lénograstime (G-CSF glycosylé) Granocyte ®

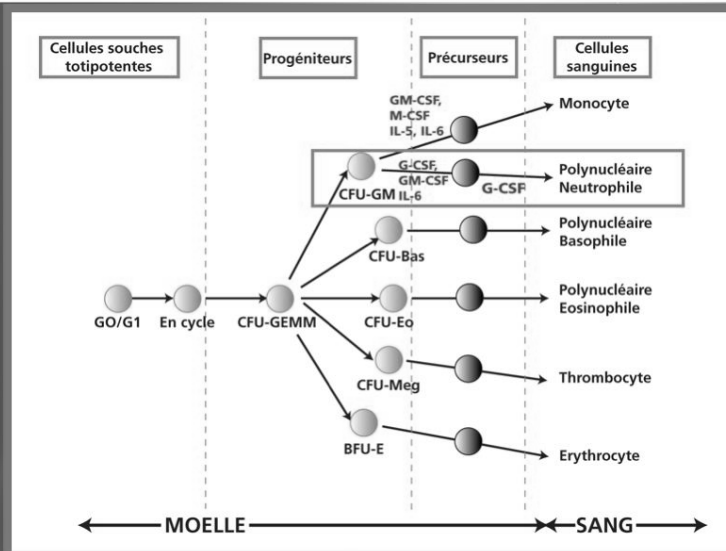
Filgrastime (G-CSF) Neupogen ®

Pegfilgrastime (G-CSF péguylé) Neulasta ®

## Facteurs de croissance granulocytaires

- ◆ Protéines recombinantes
- ◆ G-CSF, GM-CSF
- ◆ Administrés pendant l'intercure jusqu'à correction de la neutropénie
- ◆ Administration quotidienne ou unique (pegfilgrastim à J +1 post CTE)
- ◆ Utilisés depuis >10 ans en clinique

## HÉMATOPOÏÈSE DE LA LIGNÉE MYÉLOÏDE



Najman A, Guigon M, Lemoine F. Hématopoïèse. In: Najman A, Verdy E, Potron G, Isnard F, eds. *Hématologie*. Paris Ellipses, Inc; 1994.p.23-49.

AMGEN  
Oncologie

Document réservé à l'usage des attachés scientifiques du laboratoire AMGEN

## Facteurs de croissance granulocytaires

- ◆ Efficacité établie des facteurs de croissance granulocytaires sur des essais cliniques randomisés
  - ◆ Réduction de la profondeur et de la durée de la neutropénie
  - ◆ Réduction de l'incidence des neutropénie fébriles en prophylaxie primaire (35-50%)
  - ◆ Pas de gain significatif sur la mortalité infectieuse ou le risque de rechute
  - ◆ Augmentation de la dose intensité

ASCO guidelines, J Clin Oncol 2000

## Indications des facteurs de croissance granulocytaires en 2006

- ◆ Prévenir la survenue d'une neutropénie fébrile (prophylaxie primaire et secondaire)
- ◆ Mobilisation des cellules souches hématopoïétiques (avec ou sans chimiothérapie de mobilisation)
- ◆ Après greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSP et moelle autologue ou allogénique)
- ◆ Traitement curatif des neutropénies (infections tissulaires ou fongiques)

## Sociétés savantes : recommandations récentes

- ◆ ASCO
  - ◆ 1994, 1996, 2000 et **2006** (*Smith, JCO 24 (19) July 1 2006, online*)
- ◆ FNCLCC, SORs
  - ◆ 1995, 1999 (inspirées des recommandations ASCO)
- ◆ EORTC
  - ◆ 2003 : recommandations spécifiques patient âgé (*Repetto, Eur J Cancer 2003, 39, 2264-2272*)
  - ◆ 2006 : recommandations pour l'utilisation du G-CSF chez le patient adulte, tumeurs solides et LNH, (*Aapro, Eur J Cancer, online*)
- ◆ NCCN (19 gros centres anticancéreux US)
  - ◆ 2005 (*Crawford, JNCCN 2005, 3 : 540-555*)

## Stés savantes : recommandations récentes

- ◆ Un seuil de risque de NF justifiant une **prophylaxie primaire abaissé à 20%**
  - ◆ Précédemment de 40% (ASCO 2000)
  - ◆ Décision unanime : NCCN, ASCO 2006, EORTC 2006
- ◆ Un bénéfice clinique souligné par l'ASCO
  - ◆ Méta-analyse 14 études randomisées, N= 3091 patients (*Kuderer, ASCO 2005, abstr 8117*)
    - ◆ ↓ risque de NF de 37% à 20% avec G-CSF (↓ du RR de 46%, p< 0.0001)
    - ◆ ↓ **risque de mortalité infectieuse** de 3,3% à 1,7% avec G-CSF (↓ du RR de 48%, p = 0.01)

## Recommandations des sociétés savantes (ASCO, SOR/FNCLCC, ESMO)

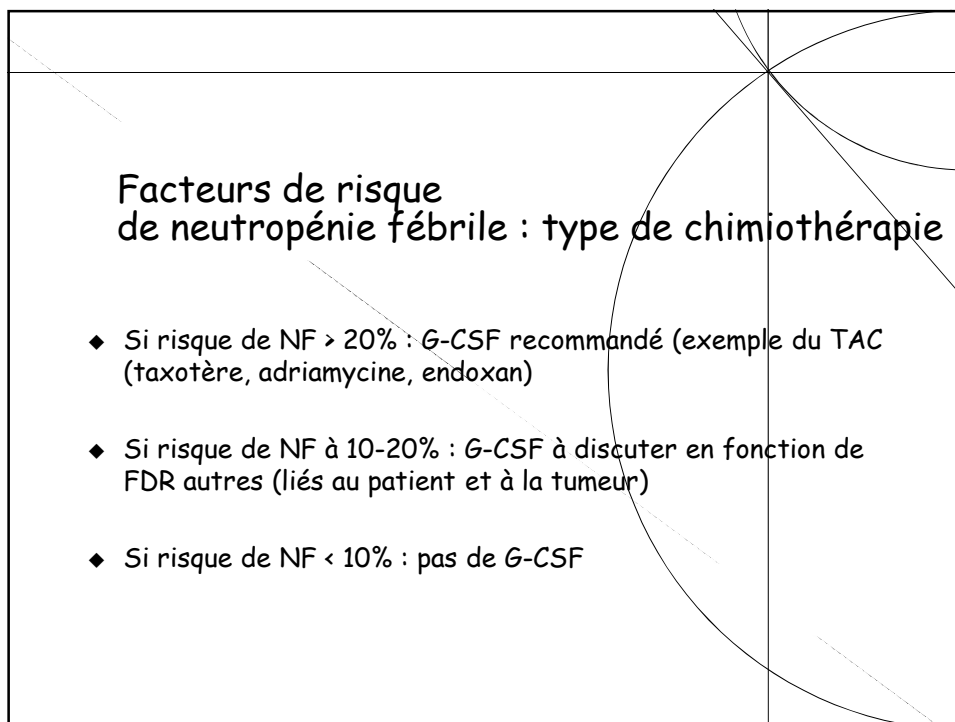
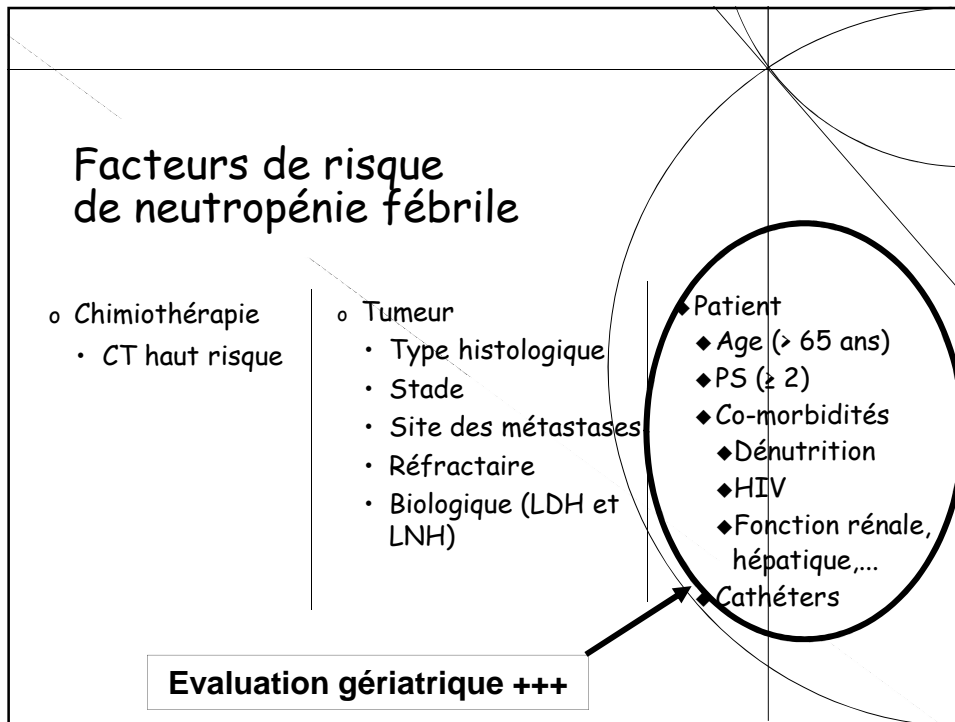
- o Prophylaxie primaire
  - Chimiothérapies «avec plus de 40% de neutropénie fébrile» (ASCO 2000)<sup>1</sup>
  - Actuellement un seuil de 20% est retenu (NCCN 2005)<sup>2</sup>
  - Sujets âgés > 70 ans
- o Prophylaxie secondaire
  - Alternative : diminuer les doses
  - Maintien de la dose intensité: pour quelques maladies curables
- o Traitement curatif
  - Non sauf si infection grave

ASCO<sup>1</sup>: American Society of  
Clinical Oncology

NCCN<sup>2</sup>: National Comprehensive  
Cancer Network

## Prophylaxie primaire: évaluation du risque

- ◆ Dès la première cure de chimiothérapie en fonction de
  - ◆ Pathologie tumorale
  - ◆ Protocole de chimiothérapie
  - ◆ Facteurs de risque liés au patient
  - ◆ Objectif du traitement



## Facteurs de risque de neutropénie fébrile : âge et hématotoxicité

Moelle est plus pauvre en vieillissant

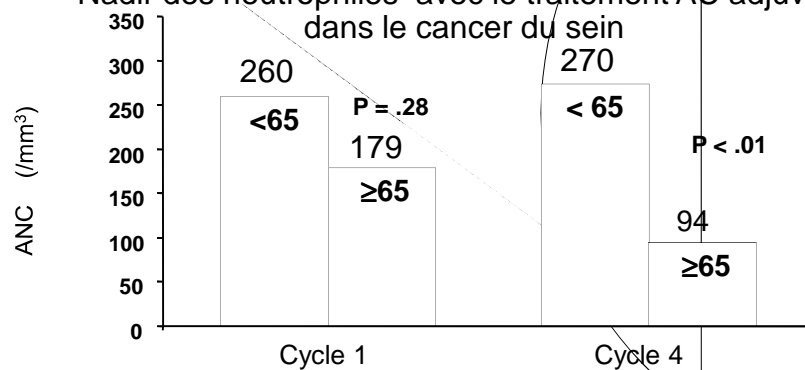
Production principale au niveau vertébral après 60 ans

Diminution de l'activité de régénération médullaire

Altération du débit de filtration glomérulaire

## Moelle hématopoïétique et âge

Nadir des neutrophiles avec le traitement AC adjuvant dans le cancer du sein



Dees et al. Cancer Invest, 2000.

□ <65 ans, n = 32  
□ ≥65 ans, n = 11



